

## ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ХРОМОСОМНИХ ТРАНСЛОКАЦІЙ ІЗ ЗАЛУЧЕННЯМ ГЕНІВ ВАЖКИХ ЛАНЦЮГІВ *IGH* У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ НОВОУТВОРЕННЯ ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (м. Київ)

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

Valentina-Sitko@yandex.ru

Дослідження проводили в рамках НДР «Визначення ролі генетичних та епігенетичних змін в геномі соматичних клітин у патогенезі хронічних лімфопрولیферативних захворювань, їх діагностичної та прогностичної значущості», № державної реєстрації 0113U002317.

**Вступ.** Головна особливість В-клітинного лімфомогенезу полягає в переважанні хромосомних аберацій за участю локусів генів важких ланцюгів імуноглобулінів (*IGH*) [2]. Дисрегуляція онкогенів із залученням даних генів нерідко супроводжується транслокаціями, які мають ключове значення у розвитку лімфатичних пухлин [8]. Хромосомні транслокації призводять до зміни експресії генів і/або до утворення химерних генів, що експресують химерні продукти (РНК і білки), які можуть служити як діагностичними маркерами, так і терапевтичними мішенями [1]. Відомості про наявність транслокацій у хворих на хронічні лімфопрولیферативні новоутворення (ХЛПН) є важливими для верифікації діагнозу та при виборі специфічної поліхіміотерапії [16]. Найбільше прогностичне значення для хворих на ХЛПН мають хромосомні транслокації із залученням генів важких ланцюгів *IGH*: t(4;14)(p16.3;q32.3) зі змінами гену *FGFR3*, t(8; 14)(q24; q32) з перебудовами гену *MYC*, t(11;14)(q13;q32) з абераціями гену *CCND1*, t(14;16)(q32;q23) з аномаліями гену *MAF*, t(14;18)(q32;q21) з перебудовами гену *MALT1* [5, 13, 14].

**Метою дослідження** було визначення діагностичної та прогностичної значущості хромосомних транслокацій із залученням генів важких ланцюгів імуноглобулінів *IGH* в субстратних клітинах у хворих на ХЛПН за допомогою методу флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH).

**Об'єкт і методи дослідження.** Були досліджені препарати субстратних клітин периферичної крові, кісткового мозку та зразки клітин біопсійного матеріалу лімфатичних вузлів зафіксованих в парафіні від 120 хворих на ХЛПН. З них, 40 хворих на неходжкінські В-клітинні лімфоми (В-НХЛ), 30 хворих на хронічну В-клітинну лімфоцитарну лейкемію (В-ХЛЛ) та 50 хворих на множинну мієлому (ММ). До групи хворих на В-НХЛ увійшли: 24 хворих на дифузну крупноклітинну В-лімфому, 10 хворих на лімфому Беркїтта, двоє хворих на лімфому маргінальної

зони селезінки, двоє хворих на фолікулярну лімфому, один хворий на лімфому з клітин мантійної зони та ще один хворий на лімфоплазмочитарну лімфому. До групи хворих на В-ХЛЛ увійшли 26 хворих на В-ХЛЛ та четверо хворих на лімфому з малих лімфоцитів. Діагнози хворим на ХЛПН було встановлено за результатами патогістологічного, імуногістохімічного досліджень ураженої тканини лімфатичних вузлів і цитологічному аналізі клітин кісткового мозку груднини пацієнтів відповідно до класифікації ВООЗ (2008 р.) [17]. Вік хворих на момент встановлення діагнозу коливався від 5 до 75 років та в середньому складав у хворих на В-НХЛ – 43,83 ± 2,94, у хворих на В-ХЛЛ – 60,57 ± 2,02 та 55,28 ± 1,28 – у пацієнтів з ММ. Серед обстежених хворих на В-НХЛ, було п'ятеро осіб дитячого віку (від 5 до 17 років). Були проаналізовані зразки субстратних клітин у 52 осіб жіночої статі та 68 осіб – чоловічої статі. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб віком від 17 до 68 років (у середньому 34,90 ± 4,33), з них 10 осіб жіночої статі та 10 осіб чоловічої статі. Обстежуваних було проінформовано про мету і завдання досліджень та отримано у них інформативну згоду. Для кожної особи даної групи досліджувались ядра лімфоцитів і метафазні пластинки периферичної крові та кісткового мозку.

Дослідження проводили за допомогою методу флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) на 24-годинних нестимульованих культурах клітин периферичної крові, кісткового мозку і біопсійного матеріалу лімфатичних вузлів, зафіксованих у парафіні, з використанням локус-специфічних ДНК-зондів: Vysis *IGH/ FGFR3* dual fusion FISH probe kit t(4; 14)(p16; q32); Vysis *IGH/ MYC*, CEP 8 tri-color, dual fusion translocation probe t(8; 14)(q24; q32); Vysis *IGH/ CCND1* dual color, dual fusion probes t(11; 14)(q13; q32); Vysis *IGH/ MAF* dual fusion FISH probe kit t(14; 16)(q32; q23) і Vysis *IGH/ MALT1* dual fusion FISH probe kit t(14; 18)(q32; q21) відповідно до інструкції виробника Abbott Molecular, США.

Аналіз результатів проводили на програмно-апаратному комплексі CytoVision (Applied Imaging, UK) на базі мікроскопа Olympus BX51, Японія. У кожному випадку аналізували не менше 200 інтерфазних ядер з чіткими сигналами. В проаналізованих ядрах

Таблиця.

**Транслокації хромосом 4, 8, 11, 16 та 18  
із залученням генів важких ланцюгів *IGH*  
у хворих на ХЛПН**

Групи хворих	t(4; 14)	t(8; 14)	t(11; 14)	t(14; 16)	t(14; 18)
<b>В-НХЛ</b> n=40	1*	6*	4 (2'/2*)	1*	4 (3'/1*)
<b>В-ХЛЛ</b> n=30	3*	0	4 (3'/1*)	1*	0
<b>ММ</b> n=50	4 (3'/1*)	0	1*	3 (2'/1*)	0
<b>Практично здорові особи</b> n=20	0	0	0	0	0

Примітки: \* – клональні зміни, \*' – не клональні зміни.

лімфоцитів периферичної крові та кісткового мозку практично здорових осіб транслокацій за участю генів локусів важких ланцюгів *IGH* виявлено не було.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0.

**Результати досліджень та їх обговорення.** При молекулярно-цитогенетичному дослідженні субстратних клітин хворих на ХЛПН було виявлено транслокації хромосом 4, 8, 11, 16 та 18 із залученням генів важких ланцюгів *IGH* (14q32) у 29 із 120 осіб (24,17%). Загалом, було виявлено 32 випадки із транслокаціями описаних хромосом (табл.). У трьох пацієнтів з ХЛПН рееструвалося по дві транслокації, решта хворих (26 осіб) мали по одній транслокації хромосом із залученням генів важких ланцюгів *IGH*.

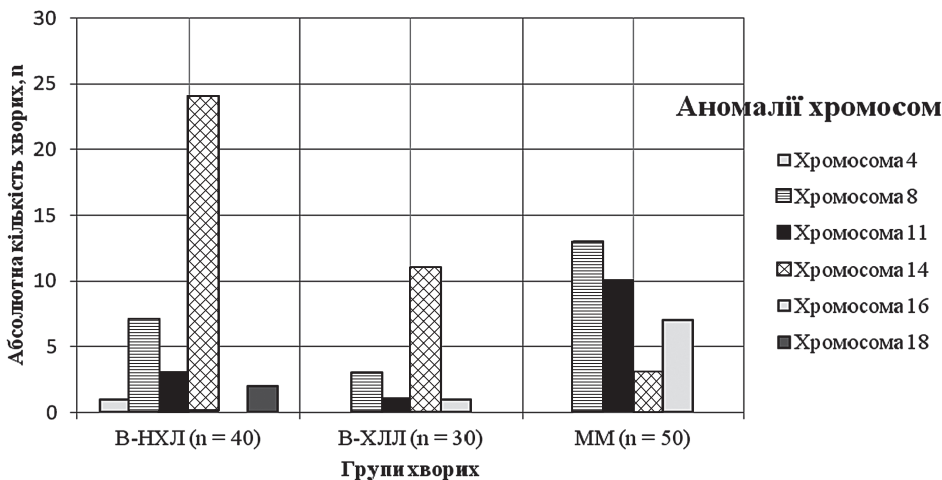
Молекулярно-цитогенетичні порушення при ХЛПН є досить поширеними та включають як структурні, так і кількісні аномалії хромосом. Також в наших дослідженнях були зареєстровані аномалії хромосом 4, 8, 11, 14, 16 та 18, які супроводжувались різними варіантами гіперанеуплоїдії (збільшення кількості від однієї до чотирнадцяти хромосом) у 15 із 40 хворих на В-НХЛ, семи із 30 пацієнтів з В-ХЛЛ та 24 з 50 хворих на ММ (рис.).

Транслокація t(4; 14), хромосом 4 (ген *FGFR3*) та 14 (ген *IGH*), які призводять до надекспресії гена *FGFR3*, були виявлені у восьми хворих на ХЛПН. Проте, тільки у чотирьох осіб дані аномалії мали клональний характер, в решти чотирьох пацієнтів, відсоток аномальних клітин не перевищував 11%. У хворих на В-НХЛ дана транслокація ідентифікувалася в одного із 40 хворих і складала 30%. В групі хворих на В-ХЛЛ були зареєстровані три випадки з транслокацією t(4; 14) і ці зміни не мали клонального характеру. Тоді як, у хворих на ММ спостерігалися чотири випадки з транслокацією генів *FGFR3*

та *IGH*. З них, у трьох хворих дана транслокація мала клональний зміни. За данни літератури, транслокація t(4; 14) корелює з коротшою загальною тривалістю життя у хворих на ХЛПН [9, 10]. У таких хворих може спостерігатися резистентність до стандартних протоколів поліхіміотерапії, що узгоджується з результатами наших досліджень. У хворих на ХЛПН з виявленою транслокацією t(4; 14), що мала клональний характер, було отримано часткову відповідь на терапію при застосуванні стандартних протоколів лікування. У одного пацієнта з ММ на фоні терапії було зареєстровано прогресію захворювання і тільки після застосування високодозової терапії з наступною трансплантацією аутологічних стовбурових клітин спостерігалась часткова відповідь.

Хромосомна транслокація t(8; 14), яка формується в результаті порушення регуляції активності протоонкогена *MYC* і гена важкого ланцюга імунoglobulinу *IGH*, була зареєстрована в шести із 120 хворих на ХЛПН. Дана транслокація спостерігалася у двох хворих на дифузну крупноклітинну В-лімфому та у чотирьох хворих на лімфому Беркїтта. У пацієнтів з В-ХЛЛ та ММ транслокації генів *MYC* та *IGH*

виявлено не було. Наявність транслокації t(8; 14) у хворих на В-НХЛ значно ускладнює прогноз щодо перебігу захворювання і такі хворі мають незадовільну відповідь на проведену стандартну терапію в порівнянні з *MYC* негативними пацієнтами [7, 19]. В наших дослідженнях, після ідентифікації у хворих на В-НХЛ транслокації гена *MYC*, лікарям, було рекомендовано оптимізувати тактику лікування таких хворих для подолання резистентності використо-



**Рис. Розподіл хворих на ХЛПН в залежності від наявності аномалій хромосом 4, 8, 11, 14, 16 та 18.**

вучачи сучасні більш агресивні програми поліхіміотерапії.

Аномалії генів *CCND1* та *IGH*, і як наслідок транслокація t(11; 14), детектувалися у дев'яти хворих на ХЛПН. Відомо, що в результаті даної транслокації може відбуватися надекспресія гена циклін D1, яка може сприяти агресивному клональному росту пухлинних клітин [4]. В наших дослідженнях транслокація t(8; 14) була зареєстрована у чотирьох хворих на В-НХЛ, чотирьох пацієнтів з В-ХЛЛ та у двох хворих на ММ. Клональні зміни даної аберації спостерігалися у двох хворих на В-НХЛ, трьох хворих на В-ХЛЛ та в одного пацієнта з ММ. Пацієнти з транслокацією гена *CCND1* мають несприятливий прогноз перебігу захворювання [15].

Транслокація t(14; 16) з перебудовами генів *MAF* та *IGH*, була зареєстрована у п'яти хворих на ХЛПН. Ген *MAF* є основним фактором транскрипції (bZIP), членом великої родини транскрипційних чинників, які беруть участь у великій кількості клітинних процесів. Він може бути як активатором транскрипції, так і її супресором [11]. За результатами FISH-аналізу субстратних клітин хворих на ХЛПН, клональні зміни були виявлені у трьох з п'яти пацієнтів (в одного хворого на В-ХЛЛ та у двох хворих з ММ) із транслокацією гена *MAF*, ще у двох пацієнтів, відсоток клітин з даною аномалією не перевищував 11%. Пацієнти з даною транслокацією мають поганий прогноз захворювання, їм показані нові специфічні терапевтичні агенти, такі як інгібітори протеасом або імунomodulators [6].

Транслокація t(14; 18) спостерігалися у чотирьох хворих на В-НХЛ, двох із них, хворих на фо-

люлярну лімфому та двох пацієнтів з дифузною крупноклітинною В-лімфою. У хворих на В-ХЛЛ та ММ транслокація генів *MALT1* та *IGH* не реєструвалася. Клональні зміни даної транслокації були виявлені у трьох із чотирьох хворих з транслокацією t(14; 18), у двох з них, хворих на дифузну крупноклітинну В-лімфому та одного пацієнта з фолікулярною лімфою. В результаті транслокації t(14; 18) відбувається активація ядерного фактора каппа-В (nuclear factor kappa-B – NF-κB), що є ключовим регулятором експресії генів, які відповідають за проліферацію та апоптоз лімфоцитів. Наявність інших хромосомних аномалій поряд з транслокацією гена *MALT1* зазвичай асоціюється з несприятливим прогнозом і трансформацією в дифузну крупноклітинну В-лімфому [3, 12, 18].

**Висновки.** Таким чином, виявлення транслокацій хромосом 4, 8, 11, 16 та 18 із залученням генів важких ланцюгів *IGH* в субстратних клітинах хворих на ХЛПН є діагностично і прогностично важливим критерієм, який дозволить онкогематологам верифікувати діагноз і оптимізувати тактику лікування пацієнтів з цитогенетичними порушеннями для подолання резистентності в умовах застосування сучасних програм поліхіміотерапії.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується продовження молекулярно-цитогенетичних досліджень з використанням додаткових зондів на більшій вибірці хворих на хронічні лімфопроліферативні новоутворення, що дозволить своєчасно виявити аномалії хромосом та оптимізувати лікування хворих.

### Література

1. Генетика: підручник / А. В. Сиволоб, С. Р. Рушковський, С. С. Кир'яченко та ін. ; за ред. А. В. Сиволоба. – К.: Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2008. – 320 с.
2. Чехун В. Ф. Современные молекулярно-биологические аспекты В-клеточных неходжкинских злокачественных лимфом / В. Ф. Чехун, О. В. Юрченко // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 278-279.
3. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36 / T. Katzenberger, J. Kalla, E. Leich [et al.] // BLOOD. – 2009. – Vol. 113, № 5. – P. 1053-1061.
4. Bea S. Cyclin D1 Transcriptional Activation in MCL / S. Bea // Blood. – 2014. – Vol. 123, № 13. – P. 1979-1980.
5. Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations / C. Pawlyn, L. Melchor, A. Murison [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 125, № 5. – P. 831-840.
6. Herath N. I. GSK3-mediated MAF phosphorylation in multiple myeloma as a potential therapeutic target / N. I. Herath, N. Rocques, A. Garancher, A. Eychine, C. Pouponnot // Blood Cancer J. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 1-7.
7. Horn H. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma / H. Horn, M. Ziepert // BLOOD. – 2013. – Vol. 121, № 12. – P. 2253-2263.
8. IGH amplification in patients with B cell lymphoma unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and Burkitt's lymphoma / M. Bellone, A.-L. Zaslav, T. Ahmed [et al.] // Biomarker Research. – 2014. – Vol. 2, № 9. – P. 1-6.
9. Kalf A. The t(4;14) translocation and FGFR3 overexpression in multiple myeloma: prognostic implications and current clinical strategies / A. Kalf, A. Spencer // Blood Cancer Journal. – 2012. – Vol. 3, № 8. – P. 235-243.
10. Karlin L. Clinical and biological features of t(4;14) multiple myeloma: a prospective study / L. Karlin, J. Soulier, O. Chandesris // Leuk. Lymphoma. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 238-246.
11. Kim J. I. Requirement for the c-Maf transcription factor in crystallin gene regulation and lens development / J. I. Kim, T. Li, I.-C. Ho [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1999. – Vol. 96, № 7. – P. 3781-3785.
12. Pasqualucci L. Genetics of follicular lymphoma transformation / L. Pasqualucci, H. Khiabani, M. Fangazio [et al.] // Cell Rep. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 130-40.
13. Perry A. M. Biological prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma / A. M. Perry, Z. Mitrovic, W. C. Chan // Cancer Control. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 214-226.
14. Puiggros A. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: where we are and where we go / Puiggros A, Blanco G, Espinet B. // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-13.
15. Sasaki K. Impact Of t(11;14)(q13;q32) On The Outcome Of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation In Multiple Myeloma / K. Sasaki, G. Lu, R. M. Saliba [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2013. – Vol. 19, № 8. – P. 1227-1232.

16. Wan T. S. Molecular cytogenetics: an indispensable tool for cancer diagnosis / T. S. Wan, E. S. Ma // Chang. Gung. Med. J. – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 96-110.
17. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues / [Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. et al.]; edited by S. H. Swerdlow. – [4th Edition]. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008. – 439 p.
18. Zhang S. The t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1 translocation in gastrointestinal extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) / S. Zhang, M. Wei, Q. Liang [et al.] // Histopathology. – 2014. – Vol. 64, № 6. – P. 791-798.
19. Zhou K. C-MYC Aberrations as Prognostic Factors in Diffuse Large B-cell Lymphoma: a Meta-Analysis of Epidemiological Studies / K. Zhou, D. Xu, Y. Cao // PloS One. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 1-9.

УДК 616-006.441: 616-006.446.2: 616-006.448: 575.224.23

### ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ХРОМОСОМНИХ ТРАНСЛОКАЦІЙ ІЗ ЗАЛУЧЕННЯМ ГЕНІВ ВАЖКИХ ЛАНЦЮГІВ *IGH* У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ НОВОУТВОРЕННЯ

Мишаріна Ж. А., Сітько В. В., Мінченко Ж. М., Полубень Л. О., Бебешко В. Г.

**Резюме.** Метою дослідження було визначення діагностичної та прогностичної значущості хромосомних транслокацій із залученням генів важких ланцюгів імуноглобулінів *IGH* в субстратних клітинах у хворих на хронічні лімфопрولیферативні новоутворення (ХЛПН) за допомогою методу флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH). Виявлення транслокацій хромосом 4, 8, 11, 16 та 18 із залученням генів важких ланцюгів *IGH* в субстратних клітинах хворих на ХЛПН є діагностично і прогностично важливим критерієм, який дозволить онкогематологам верифікувати діагноз і оптимізувати тактику лікування пацієнтів з цитогенетичними порушеннями для подолання резистентності в умовах застосування сучасних програм поліхіміотерапії.

**Ключові слова:** хронічні лімфопрولیферативні новоутворення, *IGH* транслокації, флуоресцентна *in situ* гібридизація.

УДК 616-006.441: 616-006.446.2: 616-006.448: 575.224.23

### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИТЕЛЬНОСТЬ ХРОМОСОМНЫХ ТРАНСЛОКАЦИЙ С ПРИВЛЕЧЕНИЕМ ГЕНОВ ТЯЖЕЛЫХ ЦЕПЕЙ *IGH* У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Мишарина Ж. А., Сітько В. В., Мінченко Ж. М., Полубень Л. О., Бебешко В. Г.

**Резюме.** Целью исследования было определение диагностической и прогностической значимости хромосомных транслокаций с привлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов *IGH* в субстратных клетках у больных хроническими лимфопрولیферативными новообразованиями (ХЛПН) с помощью метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Выявление транслокаций хромосом 4, 8, 11, 16 и 18 с привлечением генов тяжелых цепей *IGH* в субстратных клетках больных ХЛПН является диагностически и прогностически важным критерием, который позволит онкогематологам верифицировать диагноз и оптимизировать тактику лечения пациентов с цитогенетическими нарушениями для преодоления резистентности в условиях применения современных программ полихимиотерапии.

**Ключевые слова:** хронические лимфопрولیферативные новообразования, *IGH* транслокации, флуоресцентная *in situ* гибридизация.

UDC 616-006.441: 616-006.446.2: 616-006.448: 575.224.23

### DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHROMOSOME TRANSLOCATIONS INVOLVING GENES OF THE HEAVY CHAINS *IGH* IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Misharina J. A., Sitko V. V., Minchenko J. M., Poluben L. O., Bebeshko V. G.

**Abstract.** (*IGH*). The main feature of B-cell lymphomagenesis is the predominance of chromosome aberrations involving the gene loci of the heavy chains of immunoglobulins (*IGH*). The dysregulation of oncogenes which involve mentioned genes is often accompanied with translocations, which are of key importance in the development of lymphatic tumors. The chromosome translocations involving the genes of the heavy chains *IGH* have the greatest prognostic value for patients with CLPN: t(4;14)(p16.3;q32.3) with changes in the gene *FGFR3*, t(8; 14)(q24; q32) with *MYC* gene rearrangements, t(11;14)(q13;q32) with *CCND1* gene aberrations, t(14;16)(q32;q23) with abnormalities of the gene *MAF*, t(14;18)(q32;q21) with *MALT1* gene rearrangements.

The aim of the study was to define the diagnostic and prognostic significance of chromosome translocations involving the genes of the heavy chains of immunoglobulins *IGH* in substrate cells from patients with CLPN using the method of fluorescent *in situ* hybridization (FISH).

Object and methods. The samples of the substrate peripheral blood cells, bone marrow and cell samples of biopsy material of lymph nodes fixed in paraffin from 120 patients with CLPN were investigated.

The study was performed using the method of fluorescent *in situ* hybridization (FISH) on a 24-hour not stimulated cultures of peripheral blood cells, bone marrow and biopsy material of lymph nodes fixed in paraffin, using locus-specific DNA probes: Vysis IGH/ FGFR3 dual fusion FISH probe kit t(4; 14)(p16; q32); Vysis IGH/ MYC, CEP 8 tri-color, dual fusion translocation probe t(8; 14)(q24; q32); Vysis IGH/ CCND1 dual color, probes dual fusion t(11; 14)(q13; q32); Vysis IGH/ MAF dual fusion FISH probe kit t(14; 16)(q32; q23) and Vysis IGH/ MALT1 dual fusion FISH probe kit t(14; 18)(q32; q21) according to the manufacturer's instructions Abbott Molecular, USA.

Results and discussion. The molecular cytogenetic study of the substrate cells from the patients with CLPN showed the translocations of chromosomes 4, 8, 11, 16 and 18 involving the genes of the heavy chains *IGH* (14q32) in 29 of 120 patients (24,17%). In general, 32 cases were revealed with the translocations of described chromosomes. Three patients with CLPN had two translocations, other patients (26 people) had one chromosome translocation involving the genes of the heavy chains *IGH*.

Also our study has found the abnormalities of the chromosomes 4, 8, 11, 14, 16 and 18, which were accompanied with different variants of hyperaneuploidy in 15 of 40 patients with B-NHL, in seven of 30 patients with B-CLL and in 24 of 50 patients with MM.

Conclusions. Detection of the translocations of the chromosomes 4, 8, 11, 16 and 18 involving the genes of the heavy chains *IGH* in the substrate cells from the patients with CLPN is diagnostically and prognostically important criteria which permit oncohematologists to verify the diagnosis and optimize the treatment of patients with cytogenetic disorders to overcome resistance in conditions of use modern chemotherapy regimens.

**Keywords:** chronic lymphoproliferative neoplasms, *IGH* translocations, fluorescent in situ hybridization.

*Рецензент – проф. Дубінін С. І.*

*Стаття надійшла 05.10.2015 р.*